

氏名	島 津 和 久
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3481号
学位授与年月日	平成10年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学 位 論 文 名	The pharmacokinetic change of lidocaine by catecholamines using isolated perfused rat liver(IPRL) (カテコラミンがリドカイン肝内代謝に及ぼす影響)
論文審査委員	主 査 教 授 浅 出 章 副主査 教 授 岩 尾 洋 副主査 教 授 黒 木 哲 夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕 ノルエピネフリン (NE) を経門脈的に持続投与すると肝内シャントが生じる。また、臨床では肝移植の際に無機能肝を生じるとも言われている。一方、ドパミン (DA) の持続投与は肝機能を改善するという報告もある。これらの作用の違いは肝血流量の変化によるものと考えられてきた。今回、ラット固有肝灌流系においてカテコラミン使用下に肝血流量以外の因子がリドカインの肝内動態に及ぼす影響についてコンパートメントモデルを用いて薬物動態学的に検討した。

〔方法〕 8週齢のSD系ラットの門脈と下大静脈を介して灌流回路を接続し、固有肝灌流系を作成した。門脈よりカテコラミンまたはアデノシン三リン酸 (ATP) を持続投与した後に、リドカイン 2 mg を経門脈的に投与した。下大静脈より試料を採取し、高速液体クロマトグラフィーでリドカイン濃度を測定した。得られたデータを2分画モデルを用いて解析し、その薬物動態パラメーターを比較検討した。

〔結果〕 灌流圧はNEとATPで有意に上昇した。NEでは対照群と比べ肝臓から灌流液への移行 (K_{12}) が増大した。しかし、灌流液から肝臓への移行速度 (K_{21}) と肝臓からの消失速度 (K_e) は変化しなかった。DAでは K_{21} 及び K_e が増大した。 K_{12} の変化はなかった。ATP投与後のリドカイン肝内動態はDA投与後の変化と同様であった。

〔考察〕 固有肝灌流系においては薬物の分布が灌流回路に限られるので、他臓器への分布、代謝の影響を無視することが出来る。肝臓からの消失速度 (K_e) は肝臓での代謝及び排泄の速度を示す。NEでは K_e が変化を伴わないで K_{12} が増大したことより代謝、排泄を受けない無効な血流、つまり肝内シャントが増加したと考えられる。これは α 作用による血管収縮が主な原因と思われた。ATPではNE同様に灌流圧は上昇したが、 K_{12} の増大は認められなかったことから肝内シャントは増大していないと考えられた。DAによる変化は灌流圧の上昇はなく、DAレセプターによる作用と思われた。2分画モデルを用いた薬物動態解析によりカテコラミンによる肝内微小循環の変化およびリドカインの肝内動態への影響を推測できることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ノルエピネフリン (NE) を経門脈的に持続投与すると肝内シャントが生じ、臨床では肝移植の際に無機能肝を生じるとも言われている。一方、ドパミン (DA) の持続投与は肝機能を改善するという報告がある。これらの作用の違いは肝血流量の変化によるものと考えられてきた。今回、ラット固有肝灌流系においてカテコラミン使用下に肝血流量以外の因子がリドカインの肝内薬物動態に及ぼす影響について、コ

ンパートメントモデルを用いて検討した。

8週齢のSD系ラットの門脈と下大静脈を介して灌流回路を持続し、固有肝灌流系を作成した。門脈よりカテコラミンまたはアデノシン三リン酸（ATP）を持続投与した後に、リドカイン 2 mgを経門脈的に投与した。下大静脈より試料を採取し、HPLCでリドカイン濃度を測定した。得られたデータを2分画モデルを用いて解析し、その薬物動態パラメーターを比較検討した。

灌流圧はNEとATPで有意に上昇した。NEでは対照群と比べ肝臓から灌流液への移行（ k_{12} ）が増大した。しかし、灌流液から肝臓への移行速度（ k_{21} ）と肝臓からの消失速度（ k_e ）は変化しなかった。DAでは K_{21} 及び K_e が増大した。 K_{12} の変化はなかった。ATP投与後のリドカイン肝内動態はDA投与後の変化と同様であった。

固有肝灌流系においては薬物の分布が灌流回路に限られるので、他臓器への分布、代謝の影響を無視することが出来る。肝臓からの消失速度（ k_e ）は肝臓での代謝及び排泄の速度を示す。NEでは K_e が変化を伴わないで K_{12} が増大したことより代謝、排泄を受けない無効な血流、つまり肝内シャントが α 作用により増加したと考えられる。ATPではNE同様に灌流圧は上昇したが、 K_{12} の増大は認められなかったことから肝内シャントは増大していないと考えられた。低濃度のDAによる薬物動態学的パラメータの変化はDAレセプターによる作用と思われ、灌流圧の上昇を伴っていなかった。

2分画モデルを用いた薬物動態解析によりカテコラミンによる肝内微小循環の変化およびリドカインの肝内動態への影響を推測できることが示唆された。

以上のことから、本論文は今後の研究および臨床診療に寄与すると考えられる。よって、本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。